

Psorijaza – vidljivi ubojica

Psoriasis – visible killer

Dora Gašparini^{1*}, Marija Kaštelan²

Sažetak. Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti s prevalencijom od 1,6 – 3 % u općoj populaciji, stoga je ta bolest vrlo važan javnozdravstveni problem. Riječ je o upalnom imunosno posredovanom poremećaju koji se na koži očituje eritematoskvamoznim plakovima na predilekcijskim mjestima. Psorijaza nije životno ugrožavajuća bolest, ali kardiovaskularni rizični čimbenici povezani s njom mogu dovesti do letalnog ishoda. Metabolički sindrom češće se dijagnosticira u pacijenata sa psorijazom u odnosu na opću populaciju, i to ponajviše u pacijentica starijih od 40 godina koje dugo boluju od teškog oblika bolesti. Etiologija razvoja metaboličkih poremećaja nije još u potpunosti razjašnjena, ali postoje dokazi da metaboličke promjene nisu isključivo posljedica dugotrajno aktivne kožne bolesti, već da i prethode prvoj pojavi bolesti. Imunosni odgovor posredovan T-pomoćničkim (engl. *T helper*, Th) Th1 i Th17 limfocitima sustavno prisutan u pacijenata sa psorijazom pridonosi razvoju ili pogoršanju šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i pretilosti. Terapija psorijaze temelji se na liječenju kožne bolesti i komorbiditeta, a prilagođena je pojedinom pacijentu. Primjena metotreksata i bioloških lijekova poput infliksimaba, adalimumaba i etanercepta povezana je s nižim stopama mortaliteta, infarkta miokarda i moždanog udara te s poboljšanjem endotelne funkcije u odnosu na pacijente liječene drugim terapijskim mogućnostima. Pristup pacijentu sa psorijazom mora biti sveobuhvatan i multidisciplinarni te uključivati liječenje psorijaze uz prevenciju, rano prepoznavanje i odgovarajuće liječenje komorbiditeta.

Cljučne riječi: kardiovaskularne bolesti; komorbiditet; psorijaza; terapija

Abstract. Psoriasis is one of the most common chronic skin diseases with the prevalence of 1.6-3% in general population, therefore it is an important public health issue. It is an inflammatory immunomediated disorder that manifests as an eritematosquamous dermatosis with plaques on predilection areas. Psoriasis is not a life-threatening disease itself, however cardiovascular risk factors connected to it may lead to a lethal outcome. Metabolic syndrome is diagnosed in patients with psoriasis more often than in general population, especially in female patients older than 40 years old with a longer and more severe form of psoriasis. Etiology of the metabolic changes is still not completely understood, although there is evidence that metabolic changes are not exclusively the result of long active disease, but can precede the first onset of symptoms. T helper (Th) Th1- and Th17-cells-mediated immunological response systemically present in psoriasis contributes to the development or deterioration of diabetes mellitus, high blood pressure and obesity. Treatment of psoriasis is based on the management of skin disease and its comorbidities adjusted to individual patient. Use of methotrexate and biological agents such as infliximab, adalimumab and etanercept has shown lower rates of mortality, myocardial infarction and stroke with improvement of endothelial function in regards to patients treated with other therapeutical options. Approach to a patient suffering from psoriasis needs to be comprehensive and multidisciplinary, involving the management of psoriasis, prevention, early diagnosis and adequate management of its comorbidities.

Key words: cardiovascular diseases; comorbidity; psoriasis; therapeutics

¹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

² Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Dora Gašparini
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: gasparini.dora@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti s prevalencijom od 1,6 – 3 % u općoj populaciji^{1,2}, stoga je ta bolest vrlo važan javnozdravstveni problem. Riječ je o upalnoj imunosno posredovanoj bolesti koja se na koži očituje eritematoskvamoznim plakovima na predilekcijskim mjestima. Plak psorijaze prisutna je u oko 80 % pacijenata sa psorijazom, a u više od 90 % tih pacijenata bolest je kroničnog tijeka. Blaga do sred-

Psorijaza je upalna multisustavna bolest koja uz kožu može zahvatiti zglobove i brojne druge organske sustave u vidu razvoja tzv. komorbiditeta poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti. Razvoj kardiometaboličkih komorbiditeta od izuzetne je važnosti zato što oni skraćuju život pacijenata sa psorijazom za 3 – 6 godina u odnosu na zdravu populaciju.

nje teška bolest zahvaća 70 % pacijenata sa psorijazom, dok preostalih 30 % boluje od srednje teške do teške psorijaze². Klinička je slika teža u pacijenata mlađih dobnih skupina i karakterizira je povećana sklonost češćim pogoršanjima i brojnim recidivima. Kvaliteta života pacijenata sa psorijazom zbog psihičkog i fizičkog tereta bolesti te zbog utjecaja na radnu sposobnost i obiteljski život narušena je više nego u pacijenata s teškim srčanim i malignim bolestima.

Psorijaza je upalna multisustavna bolest koja uz kožu može zahvatiti zglobove i brojne druge organske sustave u vidu razvoja tzv. komorbiditeta, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti². Razvoj kardiometaboličkih komorbiditeta od izuzetne je važnosti zato što oni skraćuju život pacijenata sa psorijazom za 3 – 6 godina u odnosu na zdravu populaciju^{3,4}. U posljednjih nekoliko godina provedeno je mnogo istraživanja koja ukazuju na pozitivnu korelaciju između metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti u pacijenata sa psorijazom, posebice u skupini mlađih pacijenata sa srednje teškim do teškim oblikom bolesti^{5,6}. Trajna prisutnost sustavne upale u pacijenata sa psorijazom povećava njihov rizik za nastanak kardiovaskularnih komorbiditeta uz razvoj infarkta miokarda i povećanu

smrtnost u odnosu na zdravu populaciju, stoga su potrebna dodatna randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se dao odgovor na pitanje je li psorijaza uistinu „vidljivi ubojica“ (engl. *visible killer*).

IMUNOLOŠKI MEHANIZMI U RAZVOJU KARDIOVASKULARNIH KOMORBIDITETA U PACIJENATA SA PSORIJAZOM

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest posredovana sustavnim imunološkim odgovorom u koji su uključeni aktivirani T-pomoćnički (engl. *T helper*, Th) Th1 i Th17 limfociti. Riječ je o sustavnoj upali niskoga stupnja posredovanoj staničnim i humoralnim medijatorima poput makrofaga, dendritičkih stanica, keratinocita, čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), interferona gama (engl. *interferon gamma*, IFN- γ) i interleukina (engl. *interleukin*, IL) IL-2, IL-17, IL-23⁷. Poput psorijaze, i ateroskleroza je posredovana Th1 i Th17 proupalnim citokinima te sustavnom upalom i lokalnom upalom u stijen-kama arterija i u aterosklerotskim plakovima⁸. Osnovna je uloga regulacijskih limfocita T (T_{reg}) inhibicija aktivacije i proliferacije limfocita T, a putem transformirajućeg čimbenika rasta (engl. *transforming growth factor*, TGF- β) i snažna inhibicija rasta keratinocita. Povišene razine TGF- β pronađene su u serumu i epidermisu pacijenata sa psorijazom i u jasnoj su korelaciji s aktivnošću bolesti⁹. U ovoj skupini pacijenata, kao i u onih s koronarnom srčanom bolešću, postoji smanjena količina i/ili smanjena funkcionalnost T_{reg} limfocita¹⁰. Upalni mehanizmi u psorijazi i u kardiovaskularnim bolestima pokazuju znatno preklapanje i ukazuju na njihovu izravnu povezanost.

METABOLIČKI POREMEĆAJI U PACIJENATA SA PSORIJAZOM

Sukladno Internacionalnoj federaciji za dijabetes metabolički sindrom se definira kao skup rizičnih čimbenika za nastanak infarkta miokarda koji uključuju: šećernu bolest i intoleranciju na glukozu, abdominalnu pretilost, hiperkolesterolemiju i arterijsku hipertenziju. Metabolički sindrom češće se dijagnosticira u pacijenata sa psorijazom u odnosu na opću populaciju, i to ponajviše u pacijentica starijih od 40 godina koje dugo boluju od

teškog oblika bolesti¹¹⁻¹⁵. Prevalencija metaboličkog sindroma u pacijenata sa psorijazom iznosi 4,5 – 38,6 %, a pojedina istraživanja navode prevalenciju od čak 40 – 41 % u žena, odnosno 25 – 28 % u oboljelih muškaraca^{13,16,17}. Etiologija razvoja metaboličkih poremećaja nije još u potpunosti razjašnjena, ali postoje dokazi da metaboličke promjene nisu isključivo posljedica dugotrajno aktivne kožne bolesti, već da i prethode prvoj pojavi bolesti¹⁸. Imunosni odgovor posredovan Th1 limfocitima sustavno prisutan u pacijenata sa psorijazom pridonosi razvoju ili pogoršanju šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i pretilosti^{12,19}. Uzevši u obzir narušenu kvalitetu života, depresiju, češću upotrebu sustavnih lijekova uz povećano korištenje zdravstvenih usluga, psorijaza i posredno utječe na razvoj metaboličkog sindroma¹⁴. Trenutni podatci ukazuju da se metabolički poremećaji učestalo javljaju i u juvenilnoj psorijazi, stoga se savjetuje probir na sastavnice metaboličkog sindroma uz interdisciplinarni pristup liječenju i u pacijenata sa psorijazom mlađih od 18 godina²⁰.

Šećerna bolest

Psorijaza je povezana s povišenim rizikom za nastanak šećerne bolesti i za razvoj njezinih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija²¹. Prevalencija šećerne bolesti u pacijenata sa psorijazom iznosi 4 – 14 %, a najčešće se dijagnosticira u pacijentica s teškim oblikom psorijaze^{12,15,16,19}. Istovremena pojavnost psorijaze i šećerne bolesti objašnjava se: (1) kroničnom upalom koja dovodi do endotelne disfunkcije, poremećaja metabolizma glukoze i inzulinske rezistencije u perifernim tkivima; (2) polimorfizmom gena koji kodiraju receptore za produkte glikozilacije u pacijenata sa psorijazom; (3) učinkom kortikosteroida koji se koriste u lokalnom liječenju psorijaze^{16,19}. Na temelju ovih saznanja preporučuje se češće praćenje vrijednosti glukoze, šećerne bolesti i dijabetičkih komplikacija u pacijenata sa psorijazom.

Dislipidemija

Promjene u metabolizmu lipida pojavljuju se u pacijenata sa psorijazom 1,5 puta češće nego u općoj populaciji²². Dislipidemija je prisutna u 19 % ovih pacijenata, ali nije povezana ni s trajanjem ni s te-

žinom bolesti¹⁷. Dislipidemija se u pacijenata sa psorijazom očituje povišenim trigliceridima i značajno sniženim HDL-kolesterolom²³. Odnos psorijaze i dislipidemije složen je i još uvijek nedovoljno razjašnjen, međutim, dislipidemija je zasigurno važan rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze i za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Pretilost

Psorijaza je povezana s prekomjernom tjelesnom težinom, pretilošću i dobitkom na težini, a pojedina istraživanja navode da je prevalencija pretilosti dvostruko veća u oboljelih nego u općoj populaciji^{18,24}. Pretilost se pojavljuje u 30 – 44 % žena i u 13 – 25 % muškaraca koji boluju od psorijaze²⁴. Psorijaza se javlja skoro dvostruko češće u pojedinaca s omjerom tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) većim od 30 kg/m², a takvi pacijenti imaju i lošiju prognozu bolesti¹⁶.

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za povezanost psorijaze i pretilosti. Ranije se smatralo da je to posljedica izoliranosti oboljelih pojedinaca iz zajednice i biranja sjedilačkog načina života uslijed negativnih učinaka psorijaze na kvalitetu života¹⁹. Iako pojedini objavljeni radovi podupiru teoriju o sličnoj patogenezi pretilosti i psorijaze, ima i onih koji govore kako se pretilost pojavljuje u samom tijeku bolesti i kako upalni proces u podlozi psorijaze pridonosi razvoju pretilosti^{15,19}. Adipociti stvaraju niz proupalnih citokina uključujući TNF- α , monocitni kemotaktični protein 1 (engl. *monocyte chemotactic protein*, MCP-1) i IL-6²⁵. Ključni citokini u psorijazi (IL-17 i IL-23) povišeni su u pretilih osoba i zasigurno pridonose pogoršanju postojeće bolesti ili su okidač za razvoj psorijaze. Disfunkcija imunskih stanica u pacijenata sa psorijazom stvara sustavnu upalu, a citokini uključeni u upalu podižu serumski leptin, čime se zatvara upalni *circulus vitiosus* jer leptin zatim potiče oslobađanje proupalnih medijatora, proliferaciju i antiapoptotičku aktivnost limfocita T koji čine okosnicu upalnih zbivanja u psorijatičnoj kožnoj leziji. Otkrića koja upućuju na to da citokini iz upaljene kože i okolnog masnog tkiva mogu uzajamno poticati međusobnu hiperproliferaciju jesu sljedeća: (1) nazočnost receptora koji posreduju rani imunosni odgovor na antigen na površini masne stanice i otpuštajući citokini poput IL-6 i TNF- α , koji su usko povezani i s razvo-

jem psorijaze; (2) veće lučenje cirkulirajućeg TNF- α , topljivog TNF- α i *in vitro* TNF- α u pretilih pacijenata u odnosu na nepretile pacijente; (3) razlike u T staničnom odgovoru koji se razvija nakon gubitka tjelesne težine u pretilih pacijenata; (4) leptin, citokin masnoga tkiva koji ima važnu ulogu u prirođenom i stečenom imunom odgovoru, stimulira T-stanični odgovor; (5) gubitak tjelesne težine i kontrola pretilosti, kako na mišjem modelu, tako i u pacijenata sa psorijazom, dovodi do poboljšanja težine bolesti; (6) uzimanje lijekova koji poboljšavaju inzulinsku rezistenciju, kao što je pioglitazon, istovremeno poboljšava psorijazu²⁶. Genetska predispozicija u interakciji s okolišnim čimbenicima još je jedna moguća poveznica psorijaze i prekomjerne tjelesne težine, odnosno pretilosti.

Pretilost nepovoljno utječe na terapijski odgovor i na težinu psorijaze. Povišenje indeksa tjelesne mase za 5 jedinica odgovara povišenju rizika za prekid liječenja za 12 % zbog neučinkovitosti lijekova i za 17 % zbog pojave nuspojava²⁷. Veća tjelesna težina i viši BMI povezani su sa slabijim odgovorom na biološku terapiju u fiksnim dozama, stoga se preporučuje mjerenje doze na temelju tjelesne težine pacijenata, jer tada na terapijski odgovor ne utječe visina BMI-ja. Pretili pacijenti vjerojatno su subdozirani primjenom fiksnih doza bioloških lijekova.

Arterijska hipertenzija

Prevalencija arterijske hipertenzije u pacijenata sa psorijazom iznosi između 8,9 % i 44,4 %^{15,16}. Rizik za razvoj arterijske hipertenzije u korelaciji je s težinom psorijaze, međutim, u pojedinim je istraživanjima arterijska hipertenzija bila češća u pacijenata s blagim oblikom bolesti u odnosu na zdrave pojedince. U oboljelih češće postoji slabo kontrolirana arterijska hipertenzija u usporedbi s pacijentima koji ne boluju od psorijaze²⁸.

Subklinička ateroskleroza potaknuta kroničnom sustavnom upalom i povišenim oksidativnim stresom u pacijenata sa psorijazom može dovesti do endotelne disfunkcije, strukturnih i funkcionalnih promjena u arterijskoj stijenci uzrokujući povišeni krvni tlak čak i u asimptomatskih pacijenata sa psorijazom²⁴. Endotelin-1, bjelančevina koju proizvode različite vrste stanica, uključujući i keratinocite, i koja uzrokuje vazokonstrikciju i povišuje

krvni tlak, može imati važnu ulogu u razvoju arterijske hipertenzije među oboljelima. Mnogo čimbenika nadzire razinu endotelina-1, ali njegova ekspresija je iz još nepoznatog razloga povećana u pacijenata sa psorijazom i u korelaciji je s težinom psorijaze. Poremećaj autonomne regulacije kardiovaskularnog sustava, povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i inzulinska rezistencija također pridonose razvoju arterijske hipertenzije u oboljelih osoba^{20,24}.

Poznato je da beta blokatori, lijekovi koji se često koriste u liječenju arterijske hipertenzije, nepovoljno utječu na klinički tijek psorijaze. Pacijenti koji boluju od težeg oblika psorijaze rjeđe dobivaju beta blokatore, vjerojatno zato što umjereno teški do teški oblik bolesti zahtijeva specijalistički nadzor, pri čemu su dermatolozi svjesniji negativnog učinka beta blokatora na psorijazu. Unatoč tome jedna petina pacijenata sa psorijazom primala je beta blokator kao antihipertenzivnu terapiju¹⁴. Odgovarajuće praćenje krvnog tlaka i liječenje arterijske hipertenzije u pacijenata sa psorijazom imaju velik značaj.

PSORIJAZA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Danas je poznato da postoji izravna povezanost psorijaze i kardiovaskularnih bolesti^{11-14,29}. Unatoč tome što prva istraživanja o poveznici između psorijaze i kardiovaskularnih bolesti sežu još u 1973. godinu, tek nedavno su je višestruka opservacijska istraživanja dokazala^{14,30}. Ukazano je na povišeni rizik srčane smrti u skupini pacijenata koji su bili hospitalizirani zbog psorijaze, dakle u onih s teškim oblikom bolesti, ali ne i u skupini ambulantno liječenih pacijenata³. Istraživanja baze podataka obiteljske medicine u Ujedinjenom Kraljevstvu uočila su povišen rizik za infarkt miokarda, i to posebno u mladih muških pacijenata, te skoro dvostruko veću stopu mortaliteta u pacijenata koji su liječeni sustavnom terapijom, odnosno u težem obliku bolesti^{6,11}. U većini istraživanja utvrđena je povezanost psorijaze s infarktom miokarda, no pojedina istraživanja to nisu uspjela dokazati ili su rezultati ukazivali na povećan rizik od infarkta miokarda samo u oboljelih žena ili na višu stopu okluzivnih krvožilnih bolesti u oboljelih muškaraca^{6,11,15,30,31}. Određeni rezultati potvrdili su povišenu prevalenciju kardiovaskular-

nih rizičnih čimbenika u pacijenata sa psorijazom, ali bez povećanog rizika za nastanak infarkta miokarda³². Pacijenti s teškom psorijazom imaju povišeni kardiovaskularni rizik i mortalitet, vjerojatno uslijed trajnog upalnog stanja organizma, ali moguće je da promijenjena kvaliteta života i depresija, toksičnost lijekova i/ili veća vjerojatnost dijagnosticiranja kardiovaskularnih bolesti daju svoj doprinos tome.

Kronični upalni proces u pacijenata sa psorijazom uključuje mehanizme koji uzrokuju nastanak oksidativnog stresa i stvaranje slobodnih radikala potičući stvaranje aterosklerotskih plakova na stijenkama krvnih žila i dovodeći pritom do povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti³³. Aktivacija trombocita, agregacija trombocita i povišene razine topljivog P-selektina prisutni su u pacijenata sa psorijazom i utječu na težinu bolesti. Navedeni čimbenici povezani su s povišenim rizikom za aterotrombozu i vensku tromboemboliju te uvjetuju protrombotsku predispoziciju u oboljelih^{3,4,29,31}. Pacijenti s teškim oblikom psorijaze imaju povišen rizik za nastanak fibrilacije atrijske, infarkta miokarda i moždanog udara^{5,31}. U 3,3 % pacijenata dijagnosticirana je koronarna srčana bolest⁵. Citokini podrijetla Th1 limfocita, koji su uključeni u kroničnu upalu u pacijenata sa psorijazom, pridonose povišenom riziku za razvoj ateroskleroze i koronarne srčane bolesti u ovih pacijenata^{3,6,8,11,13,16}. Poznato je da je psorijaza povezana s ranim razvojem ateroskleroze i višom prevalencijom subkliničke disfunkcije lijevog ventrikula, čak i u pacijenata bez klasičnih kardiovaskularnih čimbenika rizika⁵.

Patogeneza i progresija aneurizme abdominalne aorte (engl. *abdominal aortal aneurysm*, AAA), jedne od mogućih komplikacija ateroskleroze, smatra se multifaktorskim procesom koji uključuje upalu, degradaciju matriksa, trombozu i povišen biomehanički stres stijenke aorte. Cirkulirajuće razine CRP-a i TNF- α povišene su u pacijenata s AAA-om i u ostalim kroničnim upalnim bolestima, uključujući i psorijazu, a postoji i preklapanje u imunosnom odgovoru posredovanom Th17 limfocitima u etiopatogenezi ovih dvaju kliničkih entiteta³⁴. Monoklonska protutijela usmjerena na TNF- α , koja se koriste u liječenju psorijaze, mogu atenuirati stvaranje AAA-a na

mišjem modelu. Na temelju ovih saznanja savjetuje se češći ultrazvučni screening za AAA i propisivanje TNF- α antagonističke terapije³⁴.

Očekivano trajanje života, kardiovaskularni rizični čimbenici i mortalitet

Psorijaza nije životno ugrožavajuća bolest, ali kardiovaskularni rizični čimbenici povezani s njom ponekad mogu dovesti do letalnog ishoda^{12,19}. Utvrđeno je da pacijenti s teškom psorijazom imaju smanjeno očekivano trajanje života te više stope kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta^{3,4,15,35}. Psorijaza je neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika, s najvećim povišenjem rizika za mlade ljude u dobi između 18 i 50 godina koji boluju od teškog oblika bolesti. Ukupno 47,2 % pacijenata sa psorijazom ima umjereno visoki do visoki rizik za nastanak velikih kardiovaskularnih događaja unutar deset godina, prema Framinghamskoj ljestvici rizika^{14,31}. Utvrđeno je da je psorijaza povezana s povišenom prevalencijom klasičnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i pretilost. Kardiovaskularni rizici za nastanak velikih kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrti u pacijenata s teškom psorijazom i u dijabetičara povišeni su u gotovo istoj mjeri, što ukazuje na velik klinički značaj kardiovaskularnog rizika u pacijenata sa psorijazom^{23,33}. Potencijalna korist postavljanja agresivnijih ciljeva u kardioprotektivnom liječenju pacijenata s teškom psorijazom, kao što je predloženo za oboljele od reumatoidnog artritisa (engl. *rheumatoid arthritis*, RA) sa sličnim dokazima o prekomjernom kardiovaskularnom riziku, trebala bi biti dodatno istražena³⁶. U pojedinim podskupinama pacijenata sa psorijazom pronađena je jača povezanost bolesti s povišenim kardiovaskularnim rizikom te se, u skladu s time, otvara pitanje koja obilježja psorijaze i samog pacijenta imaju ulogu snažnog prediktora kardiovaskularnih bolesti.

SUSTAVNO LIJEČENJE I KARDIOMETABOLIČKI KOMORBIDITETI U PACIJENATA SA PSORIJAZOM

U većine zemalja prva linija sustavnog liječenja psorijaze uključuje: metotreksat (MTX), ciklosporin A i retinoide, dok se druga linija liječenja

temelji na biološkim lijekovima i malim molekulama. Cilj liječenja pacijenata sa psorijazom je dugotrajna kontrola bolesti uz istovremeni pozitivni utjecaj na kardiovaskularni sustav. Primjena MTX-a i bioloških lijekova povezana je s nižim stopama mortaliteta, infarkta miokarda i moždanog udara te s poboljšanjem endotelne funkcije u odnosu na pacijente liječene drugim terapijskim mogućnostima^{20,31,35,37}. Rijetko se pojavljuju istraživanja koja navode da nema značajnog pozitivnog učinka sustavnih lijekova za psorijazu na kardiovasku-

Cilj liječenja pacijenata sa psorijazom je dugotrajna kontrola bolesti uz istovremeni pozitivni utjecaj na kardiovaskularni sustav. Primjena metotreksata i bioloških lijekova povezana je s nižim stopama mortaliteta, infarkta miokarda i moždanog udara te s poboljšanjem endotelne funkcije u odnosu na pacijente liječene drugim terapijskim mogućnostima.

larni ishod³⁸. Danas se terapija psorijaze temelji na liječenju kožne bolesti i komorbiditeta, a prilagođena je pojedinom pacijentu.

Konvencionalno sustavno liječenje

MTX je analog folata koji se koristi kao *zlatni standard* liječenja pacijenata s umjereno teškim do teškim oblikom psorijaze. MTX s konkomitantnim uzimanjem folne kiseline ili bez njega povezuje se sa značajno nižom incidencijom kardiovaskularnih bolesti i velikih kardiovaskularnih događaja, i to značajnije u niskim do umjereno visokim kumulativnim dozama, što se objašnjava protuupalnim svojstvima MTX-a³⁷. Iako ovaj lijek može snižavati rizik za nastanak arterijske tromboze u pacijenata sa psorijazom, istovremeno je povezan i s hiperhomocisteinemijom koja je nepovoljni rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze^{23,37}. MTX povećava kapacitet HDL kolesterola za poticanje izbacivanja kolesterola iz pjenušavih stanica u aterosklerotskim plakovima³⁹. Time se posredno potiču vazodilatacija i protuupalne funkcije endotela te zaštita krvne žile od nastanka ateroma i endotelne disfunkcije. MTX usto smanjuje ekspresiju adhezijskih molekula poput ICAM-1, E-selektina i VCAM-1 na endotelnim stanicama i razinu cirkulirajućih markera za endotelnu disfunkciju te na taj način smanjuje migraciju leukocita u stijenku krvne žile i u

aterosklerotsku leziju^{24,39}. Zaključeno je da sustavno liječenje MTX-om značajno smanjuje kardiovaskularni rizik.

Ciklosporin A je nefrotoksični lijek koji bi trebalo izbjegavati ili primjenjivati s oprezom u pacijenata sa psorijazom u prisustvu kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. Ovaj nefrotoksični lijek dovodi do arterijske hipertenzije u 5 – 12 % slučajeva (što treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja) i do metaboličkih promjena (hiperkalcijemija, hipomagnezemija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija)^{24,29}. U slučaju pojave bilo koje od ovih nuspojava, potrebno je smanjiti dozu ili ukinuti lijek iz terapije, a prije početka i tijekom uzimanja ciklosporina A potrebno je redovito nadzirati lipidogram i krvni tlak.

Retinoidi utjecajem na ravnotežu T_{reg} i Th17 limfocita postižu svoj učinak u liječenju pacijenata sa psorijazom, a još neotkrivenim mehanizmom mogu povišiti serumski kolesterol i trigliceride, stoga bi takve lijekove trebalo izbjegavati ili primjenjivati s oprezom u pacijenata s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima uz redoviti nadzor lipidograma^{24,29}.

Pojedina istraživanja pokazala su da veći broj foto(kemo)terapijskih tretmana snižava kardiovaskularni mortalitet u pacijenata sa psorijazom. Agresivniji pristup liječenju psorijaze može poboljšati zdravstvene ishode te je foto(kemo)terapija, uključujući ultraljubičasto B zračenje (engl. *ultraviolet B*, UVB) širokog i uskog spektra te psoralen ultraljubičasto A zračenje (engl. *psoralen + ultraviolet A*, PUVA) povezana sa značajnim smanjenjem kardiovaskularnog rizika²⁴.

Biološka terapija

Biološka je terapija specifično usmjerena na dis-regulirane citokine u upalnom procesu i izuzetno je učinkovita u liječenju pacijenata s umjereno teškom do teškom psorijazom koji su neuspješno liječeni konvencionalnim sustavnim lijekovima. U pojedinim istraživanjima stopa pojave velikih kardiovaskularnih događaja (eng. *Major Cardiovascular Events*, MACE) nije se značajno razlikovala među pacijentima koji su bili na konvencionalnoj i onih koji su bili na biološkoj terapiji, ali u literaturi postoji niz studija koje govore o povoljnom utjecaju biološke terapije na kardiovaskularne komorbiditete u pacijenata sa psorijazom^{24,29,39,40}.

Antagonisti TNF- α (infliksimab, adalimumab, etanercept) s uspjehom se koriste u liječenju pacijenata s umjereno teškom do teškom psorijazom, a trenutno dostupna istraživanja ukazuju na to da oni smanjuju incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja u oboljelih²⁹. S obzirom na to da je TNF- α snažan pokretač endotelne disfunkcije, antagonisti TNF- α mogu normalizirati endotelnu funkciju, smanjiti ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama i time ograničiti napredovanje ateroskleroze^{24,39,40}. Antagonisti TNF- α suprotstavljaju se štetnom učinku TNF- α i djeluju na ekspresiju gena uključenih u izbacivanje kolesterola i smanjenje staničnog nakupljanja kolesterola poboljšanjem funkcije serumskih lipoproteina²⁴. Liječenje antagonistima TNF- α može sniziti incidenciju šećerne bolesti u pacijenata sa psorijazom, a time i dugoročni kardiovaskularni rizik⁴⁰. Podatci o učinku antagonista TNF- α na razinu serumskih lipida su nedosljedni i ne navode nikakvu povezanost, povećanje ili smanjenje koncentracije HDL-kolesterola, a nakon liječenja infliksimabom može nastati i značajno povišenje triglicerida^{24,39}. Prema dosadašnjim istraživanjima antagonisti TNF- α ne utječu na krvni tlak u pacijenata s upalnim artropatijama, međutim, postojeći podatci potvrđuju kardioprotektivni učinak antagonista TNF- α u pacijenata sa psorijazom²⁴.

Sustavno liječenje antagonistima TNF- α i monoklinalnim protutijelima usmjerenim protiv IL12/23 snižava bilježive razine IL-17, stoga bi učinak na Th17 okosnicu imunskog odgovora trebao biti temelj za istovremeni utjecaj na psorijazu i njezine kardiovaskularne komorbiditete. Sniženje IL-17 može ograničiti napredovanje ateroskleroze, a inhibitori IL-17 značajno smanjuju veličinu aterosklerotskog plaka na mišjem modelu. Liječenje usmjereno na IL-17 donosi prednost pacijentima s metaboličkim sindromom²⁴.

Dijetetske mjere

Gubitak tjelesne težine promjenom prehrambenih navika poboljšava odgovor na biološku terapiju i na terapiju ciklosporinom A⁴¹. U pretilih pacijenata sa psorijazom, koji su bili podvrgnuti zahvatu želučane prenosnice, došlo je do poboljšanja šećerne bolesti, inzulinske rezistencije i arterijske hipertenzije^{24,41}. Gubitak tjelesne težine

poboljšava endotelnu funkciju i simptome psorijaze u pretilih pojedina⁴¹. Zbog nepovoljnog utjecaja pretilosti na težinu psorijaze i terapijski odgovor, ističe se važnost savjetovanja pacijenata prekomjerne tjelesne težine i pretilih pacijenata (razina dokaza IB) te povećani oprez dermatologa u terapijskom pristupu ovoj skupini pacijenata.

PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U PACIJENATA SA PSORIJAZOM

Unatoč dokazima koji podupiru povišenu prevalenciju kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i povišeni rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti te za nastanak srčane smrti u oboljelih, još se uvijek nedovoljno provode metode probira i kardiovaskularni rizični čimbenici se neodgovarajuće liječe³³. Dermatolog treba, prema kliničkim smjernicama, informirati pacijenta sa srednje teškom do teškom psorijazom o mogućem povišenom riziku za nastanak kardiovaskularnih bolesti i savjetovati pacijenta da posjeti liječnika obiteljske medicine za odgovarajući probir, procjenu kardiovaskularnog rizika i liječenje otkrivenih kardiovaskularnih komorbiditeta (razina dokaza IB)^{23,33}. Procjena kardiovaskularnog rizika treba uključivati procjenu klasičnih čimbenika rizika i procjenu desetogodišnjeg rizika za razvoj velikih kardiovaskularnih događaja, što podrazumijeva uzimanje obiteljske anamneze, godišnje mjerenje krvnoga tlaka, probir za pretilost svake dvije godine i provjeru lipida i glukoze svake dvije ili svakih pet godina ovisno o prisustvu klasičnih rizičnih čimbenika. Istovremeno bi trebalo poticati pacijente na promjenu životnih navika, gubitak na težini i prestanak pušenja (razina dokaza IB). Još uvijek ne postoje posebne smjernice za ciljeve u liječenju kardiovaskularnih rizičnih čimbenika u pacijenata sa psorijazom i dvojbeno je zahtijeva li prisutnost psorijaze drugačiji ili agresivniji pristup probiru i strategijama liječenja kardiovaskularnih rizičnih čimbenika u odnosu na opću populaciju. Skromni su dokazi koji upućuju na to da prisutnost psorijaze nalaže promjenu u planu i ciljevima liječenja kardiovaskularnih rizičnih čimbenika u više od 60 % pacijenata³⁵. U pacijenata sa psorijazom postoji značajan broj nedijagnosticiranih i neliječenih koronarnih rizičnih čimbenika³³. Ti rezultati samo dodatno potvrđuju da se rizični čim-

benici za koronarnu srčanu bolest u pacijenata sa psorijazom nedovoljno dobro farmakološki liječe i upravo to pridonosi povišenom riziku za nastanak velikih kardiovaskularnih događaja.

ZAKLJUČAK

Pristup pacijentu sa psorijazom mora biti sveobuhvatan i multidisciplinarni te uključivati liječenje psorijaze uz prevenciju, rano prepoznavanje i odgovarajuće liječenje komorbiditeta.

Izjava o sukobu interesa: Autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Barišić-Druško V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:178-9.
2. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
3. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekblom A et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
4. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
5. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000062.
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
9. Flisiak I, Zaniewski P, Chodyncka B. Plasma TGF- β 1, TIMP-1, MMP-1 and IL-18 as a combined biomarker of psoriasis activity. *Biomarkers* 2008;13:549-56.
10. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27:2530-7.
11. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:895-902.
12. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
13. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
14. Wakkee M, Nijsten T. Comorbidities in dermatology. *Dermatol Clin* 2009;27:137-47.
15. Lindegard B. Mortality and causes of death among psoriatics. *Dermatologica* 1989;179:91-2.
16. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
17. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Güner MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018;93:205-11.
18. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Int Med* 2007;167:1670-5.
19. Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CDS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol* 2018;93:222-8.
20. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.
21. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:968-77.
22. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88:561-5.
23. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, Gordon KB, Gibbons GH, Grundy SM et al. AIC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1631-43.
24. Lebwohl M. Does Treatment of Psoriasis Reduce Cardiovascular Comorbidities? *J Invest Dermatol* 2017;137:1612-3.
25. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130:1785-96.
26. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015;90:9-20.
27. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:907-14.
28. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015;151:161-9.
29. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and nondisease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:313-24.
30. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973;288:912.
31. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273:197-204.

32. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DP, Griffiths CE et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol* 2015;135: 2189-97.
33. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:76-85.
34. Khalid U, Egeberg A, Ahlehoff O, Smedegaard L, Gislason GH, Hansen PR. Nationwide Study on the Risk of Abdominal Aortic Aneurysms in Patients With Psoriasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1043-8.
35. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, Khan O, Raper A, Van Voorhees A et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:796-8.
36. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
37. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-7.
38. Chen YJ, Chang YT, Shen JL, Chen TT, Wang CB, Chen CM et al. Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1879-87.
39. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:232.
40. Voloshyna I, Seshadri S, Anwar K, Littlefield MJ, Belilos E, Carsons SE et al. Infliximab reverses suppression of cholesterol efflux proteins by TNF- α : a possible mechanism for modulation of atherogenesis. *Biomed Res Int* 2014;2014:8.
41. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S et al. Effect of weight loss on the cardiovascular risk profile of obese patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:691-4.